

Inmunidad celular y humoral en pacientes con insuficiencia renal crónica en hemodiálisis periódica

A.Cabarcos* /P.Errasti*** /J.L.Asín** /M.Serrano* / R.Uribarrena**/ A.Purroy***

* Departamento de Medicina Interna. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

** Sección de Nefrología. Residencia Sanitaria 'Virgen del Camino'. Pamplona.

*** Servicio de Nefrología. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

RESUMEN

Se analiza la respuesta inmunitaria celular y humoral en 30 pacientes en régimen de hemodiálisis periódica, haciendo hincapié en si la mayor permanencia en programa determina o no una mayor deficiencia inmunitaria. Así mismo, se comparan los resultados con los obtenidos en 30 individuos sanos utilizados como grupo control. Las conclusiones obtenidas son las siguientes:

1. En la totalidad de los pacientes de hemodiálisis existe una clara y significativa deficiencia inmunocelular.
2. No encontramos grados de deficiencia inmunitaria dependientes de la etiopatogenia.
3. La vertiente inmunitaria humoral se encuentra conservada.
4. Aquellos pacientes con más de 2 años en programa evidenciaban una mayor disminución del valor absoluto de linfocitos T/mm³ y, por lo tanto, mayor deficiencia inmunocelular.

INTRODUCCIÓN

La deficiencia inmunitaria celular de los pacientes con insuficiencia renal crónica, sometidos a un programa de hemodiálisis, se ha puesto en relación con la posible existencia de factores séricos no dializables o parcialmente dializables y con otras circunstancias patológicas presentes en estos enfermos tales como la deficiencia de piridoxol fosfato y aminoácidos, la atrofia que se aprecia en la arquitectura del timo y áreas linfoides timodependientes y otros factores no muy bien conocidos en el momento presente^{5, 6, 9,10, 13}.

En cuanto a la respuesta inmuno-humoral de estos pacientes, los resultados reseñados hasta la actualidad son más contradictorios aunque la mayoría de los autores encuentran conservado este brazo inmunitario^{1, 5, 7}.

En el presente trabajo, analizamos la respuesta inmunocelular e inmunohumoral en nuestro grupo de pacientes en régimen de hemodiálisis (n = 30) comparando los resultados con los obtenidos de 30 personas sanas utilizadas como grupo control y contrastando dichos resultados con los recientes de la literatura. Comprobamos, por otro

lado, si existen grados de deficiencia inmunitaria correlacionables con el diagnóstico etiopatogénico. Para completar nuestro estudio nos interesamos fundamentalmente en determinar si existía una mejor respuesta inmunitaria o, por el contrario, un mayor deterioro inmunitario correlacionable con el tiempo de permanencia en programa de hemodiálisis y por lo tanto efectuar una valoración indirecta de la eficacia o efectos secundarios de la hemodiálisis periódica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos analizado el estado inmunocelular cuantitativo y el estado inmunohumoral en un total de 60 individuos de ambos sexos y repartidos en los siguientes grupos:

1.—Grupo de pacientes: se han estudiado un total de 30 pacientes, todos ellos con insuficiencia renal crónica, en régimen de hemodiálisis periódica. Mediante valoración clínico-analítica, y en los casos dudosos, estudio histopatológico tras biopsia renal, se conformaron los diversos grupos etiopatogénicos. En 12 de los casos, el diagnóstico establecido fue de glomerulonefritis, 8 casos fueron pielonefritis y el subgrupo tercero estaba formado por una miscelánea de procesos (nefroangioesclerosis, poliquistosis y etiología desconocida) que constituían un total de 10 pacientes.

2.—Grupo control: el grupo utilizado como control, fue constituido por 30 personas de ambos sexos y edades diferentes que se prestaron voluntarias para el estudio inmunológico.

3.—Análisis cuantitativo de la inmunidad celular: se efectuó dicho estudio inmunocelular mediante el recuento porcentual de rosetas E espontáneas con eritrocitos de carnero y tal como hemos descrito en trabajos anteriores^{4,11} (fig. 1).

4.—Cuantificación del valor absoluto de linfocitos T/mm³: mediante el porcentaje de rosetas E y gracias a la fórmula leucocitaria se calcula el número absoluto de linfocitos T por mm³.

5.—Estudio inmunohumoral: se analizó la respuesta inmunohumoral, mediante la determinación de las tres principales inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) en mg %. La técnica utilizada fue la inmunodifusión radial de Mancini con las modificaciones habituales en nuestro laboratorio⁸.

6.—Análisis estadísticos: fueron realizados mediante la utilización de una calculadora electrónica Hewlett-Packard modelo 9100 B.

RESULTADOS

Características y resultados de los patrones normales

Los resultados del recuento porcentual de rosetas E encontrado en los individuos sanos, evidenció un valor medio de 58,86 % de rosetas E y una desviación standard de $\pm 6,7$, tal como queda reflejado en las figuras 2 y 3, donde se reseñan igualmente los valores absolutos de linfocitos T/mm³ encontrados en el grupo control, con valores medios de 1.459 ± 341 .

Resultados del análisis inmunitario celular

Grupo total de insuficiencia renal crónica: los valores medios de porcentaje de rosetas E en los 30 pacientes con insuficiencia renal crónica fueron de $46,83 \pm 6,9$, valor que resultó disminuido de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0005$) al compararlos con los obtenidos del grupo control (fig. 2).

De igual manera sucedió con los valores absolutos de linfocitos T por mm^3 , con valores para el grupo control y el grupo de insuficiencia renal crónica de 1.459 ± 341 y 792 ± 388 respectivamente. El estudio estadístico reveló así mismo diferencias estadísticamente muy significativas ($p < 0,0005$) (fig. 3).

Grupo de glomerulonefritis: los valores obtenidos en las glomerulonefritis fueron de $47,33 \pm 6,5$ en cuanto a porcentaje de rosetas E con diferencias igualmente significativas ($p < 0,0005$) respecto al grupo control. Al comparar las glomerulonefritis con las pielonefritis o con el grupo de miscelánea, no se encontraron valores significativos (fig. 2).

Los resultados fueron idénticos al utilizar los valores absolutos de linfocitos T/ mm^3 como queda reflejado en la fig. 3.

Grupo de pielonefritis: valores medios de porcentaje de rosetas E de $48,37 \pm 4,86$ fueron los obtenidos para el grupo de pielonefritis, también con diferencias estadísticas muy significativas con respecto a los controles ($p < 0,0005$). Con los valores absolutos de linfocitos T, las diferencias fueron también muy significativas (figs. 2 y 3).

Grupo de otras nefropatías: de igual modo se encontraron diferencias significativas en este grupo al comparar el recuento porcentual de rosetas E y el valor absoluto de linfocitos T con el grupo control (figs. 2 y 3).

Resultados del estudio inmunohumoral

Los valores de las tres principales inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM tanto en el grupo de insuficiencia renal crónica en su totalidad, como en el de glomerulonefritis o pielonefritis se encontraron dentro de los límites de los valores normales y por lo tanto, sin diferencias significativas con ellos. Los resultados vienen gráficamente reseñados en la fig. 4.

Diferencias inmunocelulares según permanencia en hemodiálisis

El porcentaje de rosetas E en aquellos pacientes con más de 2 años ($n = 18$) en hemodiálisis fue de 46 ± 6 y en aquellos con menos de 2 años ($n = 12$) de $47 \pm 8,3$ y por lo tanto sin diferencias significativas (fig. 5).

Aunque muy discretas, sí hubo diferencias estadísticas ($p < 0,05$) al comparar los valores absolutos de linfocitos T por mm^3 del grupo de más de 2 años y del grupo de menos de 2 años en régimen de hemodiálisis (fig. 6).

DISCUSIÓN

En el grupo de pacientes con insuficiencia renal crónica en régimen de hemodiálisis periódica estudiados por nosotros (n = 30), se objetiva una clara y significativa deficiencia inmunitaria celular ($p < 0,0005$), tanto en el recuento porcentual de rosetas E como en el valor absoluto de linfocitos T por mm^3 . Estos resultados vienen a reafirmar los ya obtenidos por otros grupos de trabajo^{1, 2, 5, 6, 12, 13, 15, 17}.

Por otro lado, al no obtener diferencias significativas entre los distintos grupos por separado (glomerulonefritis, pielonefritis y otras nefropatías), se puede afirmar que no existen grados mayores o menores de deficiencia inmunocelular dependientes de su etiopatogenia y, por lo tanto, el estudio inmunocelular cuantitativo no tiene un valor diagnóstico diferencial.

El análisis inmunohumoral revela que no existe diferencia con respecto al valor normal, encontrándose esta vertiente inmunitaria conservada. De igual manera, los resultados son concordantes con publicaciones recientes^{1, 7}.

Las causas de la deficiencia inmunocelular se explicaría fácilmente por la interacción de múltiples factores que parecen estar implicados en su producción. La mayoría de los autores^{5, 6, 17} lo atribuyen a que en el paciente urémico hay una aplasia tímica y un déficit de timosina que explica por sí solo la deficiente respuesta inmunocelular; sin embargo, los posibles mecanismos patogénicos implicados, parecen ser mucho más variados⁵.

En cuanto a la conservación de la inmunidad humoral, las causas son más oscuras y aunque la inmensa mayoría de los autores encuentran, como nosotros, una absoluta normalidad de los valores de inmunoglobulinas, otros estudios señalan la existencia, en ocasiones, de una inmunidad humoral también deprimida^{2, 5}.

Un punto importante de nuestro estudio lo constituye el hecho de que encontramos una disminución clara del valor absoluto de linfocitos T/ mm^3 , estadísticamente significativa, en aquel grupo de pacientes que llevan más de 2 años en hemodiálisis periódica. Si unimos a este dato el hecho de que dichos pacientes tienen un porcentaje de rosetas E sin diferencias significativas, la única explicación posible es admitir que el mayor tiempo en programa de hemodiálisis conlleva una mayor linfopenia, en cuya etiopatogenia probablemente influyen una gran cantidad de factores, desde los más simples, como pudiera ser la propia citolisis de los aparatos de hemodiálisis hasta otros mucho más complejos y reseñados en otras líneas de investigación ya comentadas^{1, 2, 5, 6, 12, 13, 15, 17}.

BIBLIOGRAFÍA

1. Birkeland SA. Uremia as a state of immune deficiency. *Scand J Immunol.* 5, 107, 1976.
2. Bischel M. T, B and null lymphocytes in CHD and in HBsAg - CAVH patients. *Kidney Int.* 8, 446, 1975.
3. Boyum A. Separation of lymphocytes from blood and bone marrow. *Scand J Lab Invest.* 21 (Suppl. 97), 77, 1968.
4. Cabarcos A. Papel de la inmunidad humoral y celular en el condicionamiento evolutivo de la hepatitis B. Tesis Doctoral. Universidad de Navarra. 1977.

5. Dobbstein H. Immune system in uremia. *Nephron* 17, 409, 1976.
6. Harris J, Sengar D, Rashid A, Hyslop D, Green L. Immunodeficiency in chronic uremia: preliminary evidence for thymosin deficiency. *Transplantation* 20, 176, 1975.
7. Kariakmanis N, Melissinos K, Economidon I, Vlassopoulos K. Quantitative determination of immunoglobulines in chronic renal failure. *Acta Haemat.* 53, 336, 1975.
8. Mancini G, Carbonara AC. Immunochemical quantitative of antigenic by simple radial immunodifusion. *Immunochem.* 2, 235, 1968.
9. Hanicki Z, Cichocki T, Sarnecka-ICeller M, Klein A, Zomorowska Z. Influence of middle sized molecule agregates from dialysate uremic patients in lymphocyte transformation in vitro. *Nephron* 17, 73, 1976.
10. Newberry WM, Stanford JP. Defective cellular immunity in renal failure: depression of reactivity of lymphocytes to phytohemagglutinin by renal failure serum. *J Clin Invest.* 50, 1.262, 1971.
11. Pons Romero F, Cabarcos A, Uribarrena 11, Borda Celaya F, Pérez Miranda M. Inmunidad celular y humoral en la ileitis regional. Hallazgos en 7 observaciones. *Rev Clin Esp.* 142/6, 541, 1976.
12. Reddy MM, Goh KO, Cestero RUM. T and B lymphocytes in patients with chronic renal disease on hemodialysis. *Experientia* 31, 980, 1975.
13. Revillard JP, Touraine JL, Brochier J, Manel AM, Fries D, Traeger J. L'immunité cellulaire chez l'urémique. *Act Nephrol de L'hôpital Necker* 287, 1970.
14. Sengar D, Rashid A, Harris JE. In vitro cellular immunity and in vivo delayed hypersensitivity in uremic patients maintained on hemodialysis. *Int Arch Allergy* 47, 829, 1974.
15. Touraine JL, Touraine F, Revillard JP, Brochier J, Traeger J. T lymphocytes and serum inhibitors of cell-mediated immunity in renal insufficiency. *Nephron* 24, 195, 1975.
16. Webel ML, Ritts RE, Briggs WA, Light SA. Lymphocyte blastogenesis in patients receiving hemodialysis. *Arch Intern Med.* 136, 682, 1976.
17. Wilson WEC, Kirkpatrick CH, Talmage DW. Suppression of immunologic responsiveness in uremia. *Ann Intern Med.* 62, 1, 1965.

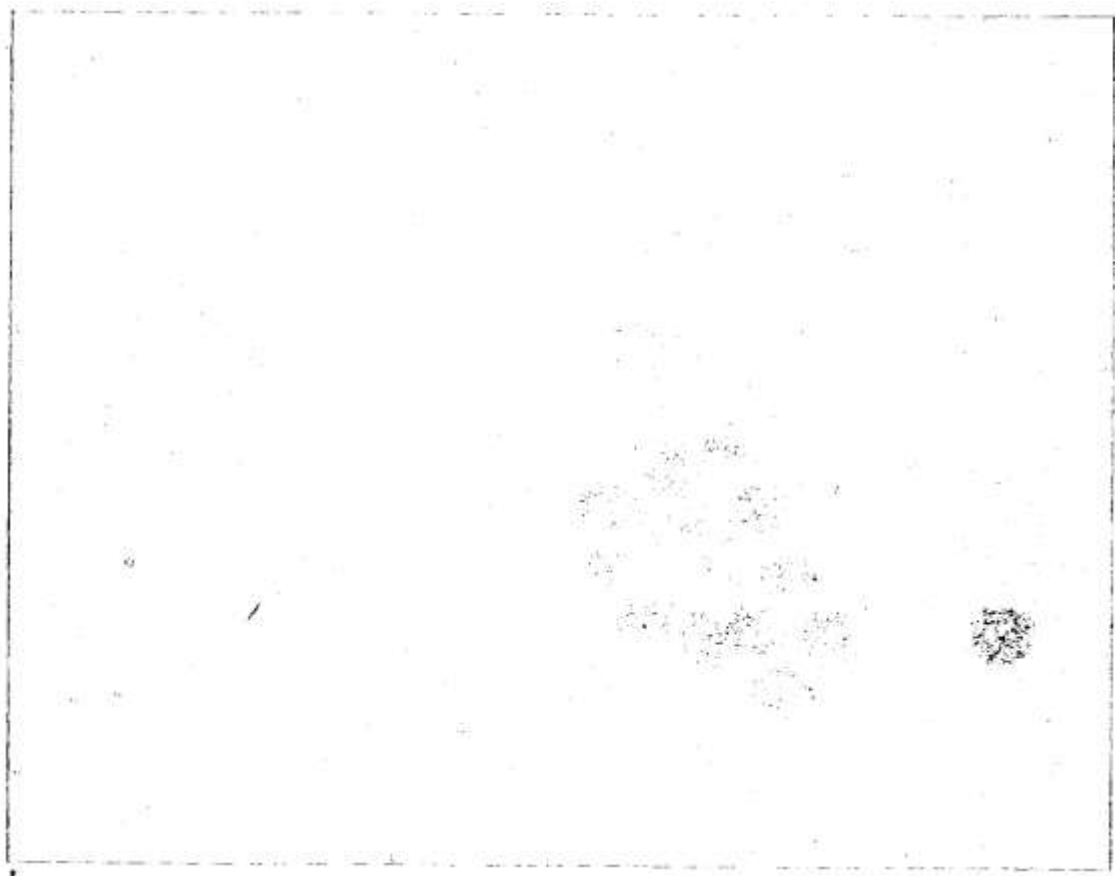


Figura 1. Roseta E: linfocito T central a cuya periferia se adhieren varios eritrocitos de carnero.

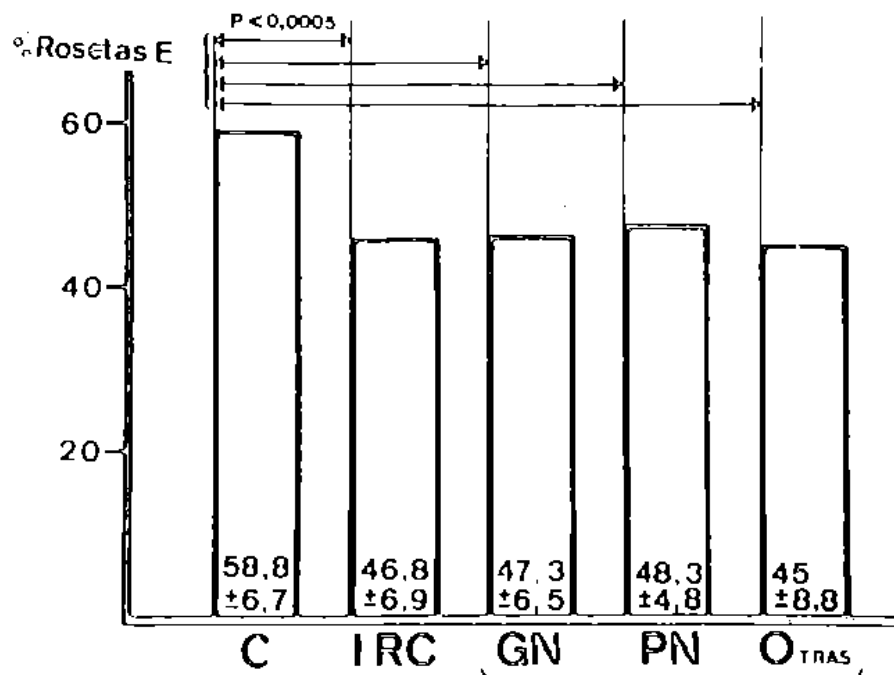


Figura 2. Resultados y estudio estadístico del recuento porcentual de rosetas E en cada grupo.

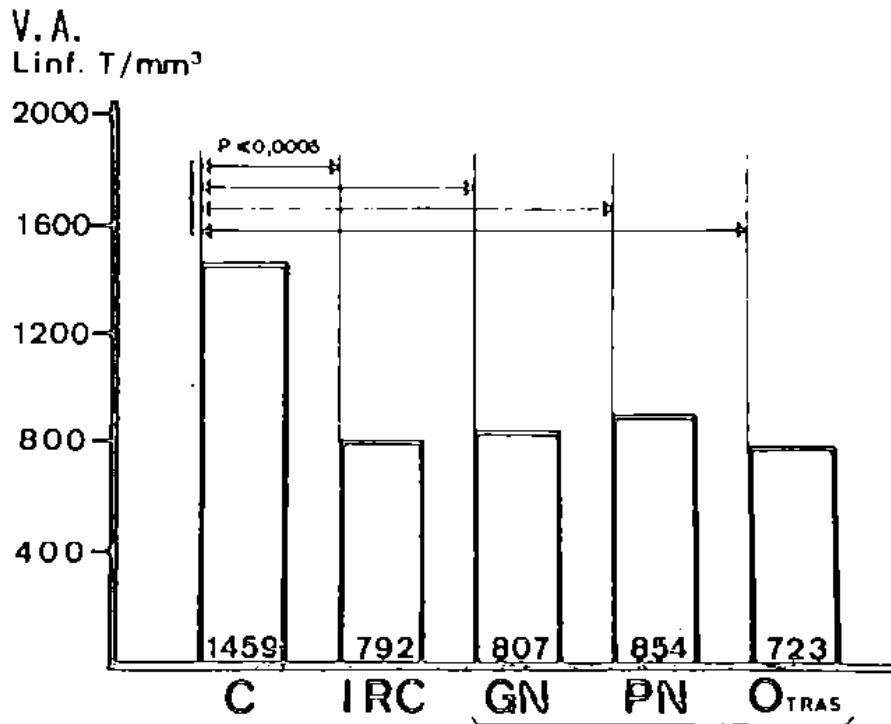


Figura 3. Resultados y estudio estadístico del valor absoluto de linfocitos T/mm³ en cada grupo.

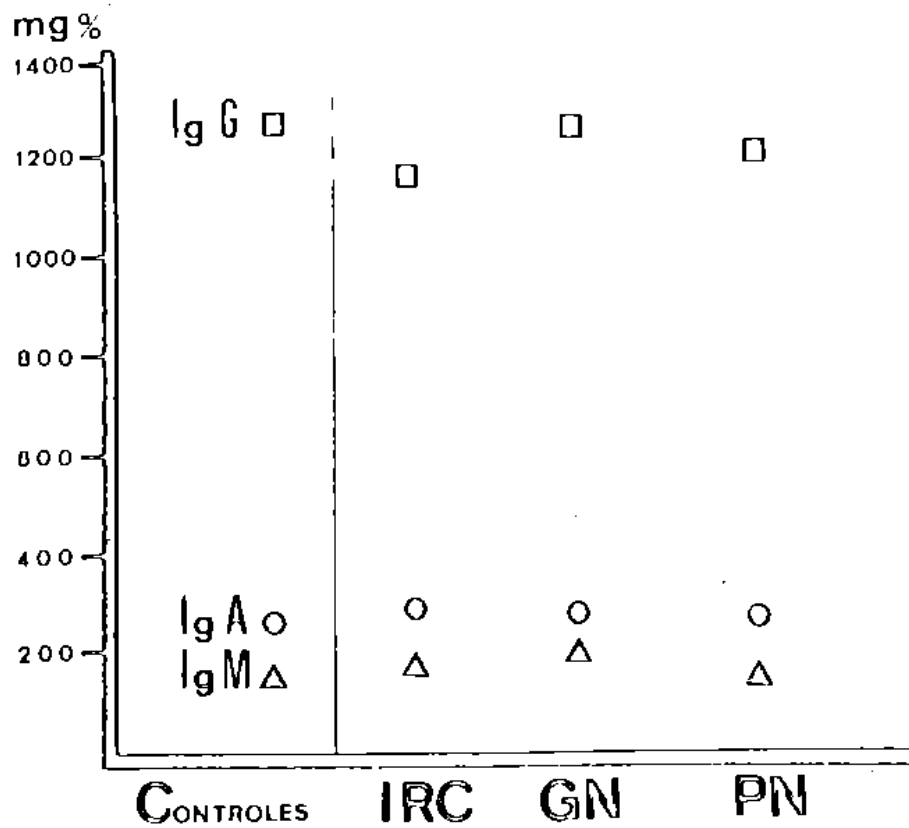


Figura 4. Resultados de los valores de inmunoglobulinas en los distintos grupos.

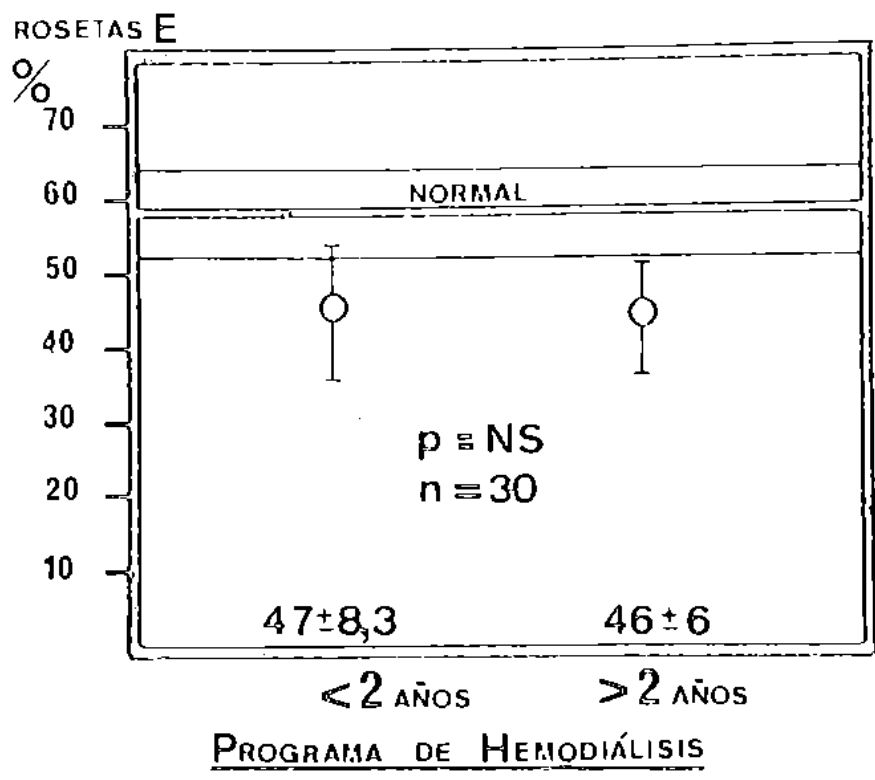


Figura 5. Porcentaje de rosetas E y tiempo de permanencia en hemodiálisis.

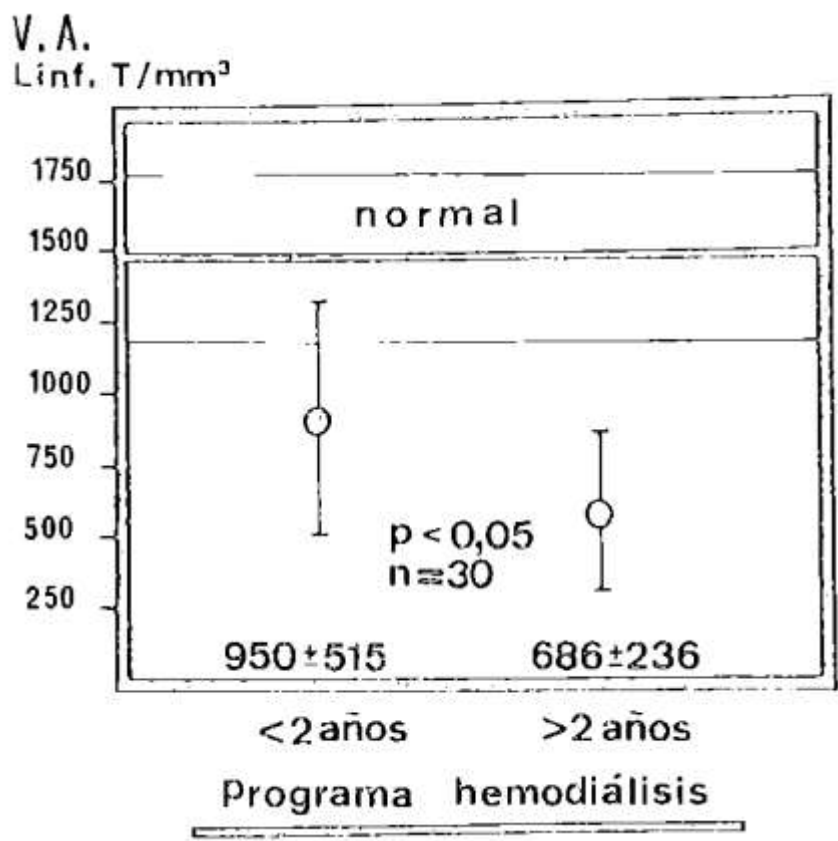


Figura 6. Valor absoluto de linfocitos T/mm³ y tiempo de permanencia en hemodiálisis.